

PARAGH GYÖRGY DR., BALOGH ZOLTÁN DR., FÜLÖP PÉTER DR.

Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

A METABOLIKUS SZINDRÓMA KEZELÉSE

A METABOLIKUS SZINDRÓMA ANYAGCSERE-ELTÉRÉSEK ÖSSZESEN, AMI A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ FOKOZÓDÁSÁVAL TÁRSUL. A VISCERALIS TÍPUSÚ ELHÍZÁS ÉS A KÖVETKEZMÉNYES INZULINREZISZTENCIA JELENTI A METABOLIKUS SZINDRÓMA LEGFŐBB PATOGENETIKAI HÁTTÉRÉT. ALAPVETŐEN FONTOS A METABOLIKUS SZINDRÓMA JELLEMVONÁSÁIT HORDOZÓ SZEMÉLYEK KORAI KISZÚRÉSA, AZ AZONNALI ÉS ERÉLYES KEZELÉS, VALAMINT A BETEG ÉLETMÓDJÁNAK ÉS A KEZELÉSI CÉLOKNAK FOLYAMATOS NYOMON KÖVETÉSE. AZ ÉLETMÓD-VÁLTOZTATÁS ÉS A HATÉKONY GYÓGYSZERES KEZELÉS KÉPES A KARDIOVASZKULÁRIS SZÖVŐDMÉNYEK CSÖKKENTÉSÉRE, ILLETVE MEGELŐZÉSÉRE.

Kulcsszavak: metabolikus szindróma, visceralis obesitas, inzulinrezisztencia, 2-es típusú diabetes mellitus

TREATMENT OF METABOLIC SYNDROME. METABOLIC SYNDROME IS A CLUSTER OF METABOLIC ABNORMALITIES LEADING TO INCREASED RISK OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CARDIOVASCULAR DISEASES. VISCERAL OBESITY AND THE CONCOMITANT INSULIN RESISTANCE ARE THE MAJOR DETERMINANT FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF THE METABOLIC SYNDROME. THE KEY TREATMENT PRINCIPLES ARE THE EARLY IDENTIFICATION OF PATIENTS AT RISK, PROMPT INITIATION OF EFFECTIVE TREATMENT, AND REGULAR FOLLOW-UP OF PATIENTS TO MONITOR LIFESTYLE AND TREATMENT GOALS. LIFESTYLE MODIFICATION AND PHARMACOLOGICAL INTERVENTION CAN REDUCE THE RISK OF DEVELOPING CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS.

Keywords: metabolic syndrome, visceral obesity, insulin resistance, type 2 diabetes.

A METABOLIKUS SZINDRÓMA DEFINÍCIÓJA, GYAKORISÁGA

A fejlett nyugati országokban a túlsúly és elhízás gyakorisága jelentős mértékben nőtt. Angliában a lakosság 45%-a túlsúlyos, 24%-a elhízott, az Amerikai Egyesült Államok lakosságának 65,7%-a túlsúlyos és 30,6%-a elhízott (1). Magyarországon Bíró és Zajkás vizsgálatai alapján a férfiak 58%-a, a nők 61,7%-a túlsúlyos, míg a férfiak 9%-a, a nők 15%-a súlyosan elhízott (2). Halmy és munkatársai vizsgálatai alapján a BM dolgozók 40%-a túlsúlyos, 20%-a elhízott volt (3). Az utóbbi időben az elhízás egyre

fiatalabb korban jelentkezik és már gyermekkorban is nagy számban fordul elő. Jelentőségét az adja, hogy az elhízás során olyan metabolikus elváltozások alakulnak ki, amelyek fokozzák a kardiovaszkuláris halálozást. 1988-ban Reaven ismerte fel azokat a társulásokat, amelyek fokozzák a kardiovaszkuláris rizikót és ezek összességét metabolikus-X szindrómának hívta (4). Ezeket az elváltozásokat még nem elhízott betegeken észlelte, ezért az obesitas hiányzott az általa leírtakból. A későbbiekben finomodott ezen metabolikus elváltozások feltételrendszere és először 1998-ban a WHO fogalmazta meg azokat a kritériumokat, amelyek alapján a metabolikus szindróma diagnózisa felállítha-

tó. A WHO megfogalmazása alapján a metabolikus szindróma sine qua non-ja a szénhidrátanyagcsere-zavar, és ha emellett a fennmaradó rizikófaktorokból (RR >140/90 Hgmm, triglicerid $\geq 1,7$ mmol/l, HDL férfiaknál <0,9, nőknél <1,0 mmol/l, BMI >30 kg/m², mikroalbuminuria) még kettő jelen van, akkor metabolikus szindrómáról beszélünk. 2001-ben az NCEP ATPIII módosította a metabolikus szindróma kritériumrendszerét. Nem emelt ki egyetlenegy paramétert sem, mindegyiket azonos súllyal kezelte. Amennyiben az öt paraméter közül (RR $\geq 130/85$ Hgmm, triglicerid $\geq 1,7$ mmol/l, plazma HDL férfiaknál <1,0 mmol/l, nőknél <1,28 mmol/l, haskörfogat férfiaknál >102 cm, nőknél

>88 cm, az éhomi vércukor >6,1 mmol/l) három együttesen jelen van, akkor az ATPIII szerint a metabolikus szindróma feltétele teljesül (1. ábra) (5, 6). A metabolikus szindróma jelentőségét aláhúzza, hogy gyakorisága a kor előrehaladtával nő. Magyarországon az ATPIII kritériumok alapján 13.383 egyén adatait figyelembe véve 26,1% volt a metabolikus szindróma gyakorisága, férfiaknál 20,5%-ban, nőknél 31,1%-ban volt jelen (7). *Hidvégi és munkatársai* felmérése alapján nőknél 31%-ban, férfiaknál 41%-ban fordult elő metabolikus szindróma (8). Ezek az adatok azt mutatják, hogy a fejlett országokban és hazánkban is a lakosság jelentős része szenved ebben a betegségben, amelynek alapja az elhízás.

AZ ABDOMINÁLIS ZSÍRSZÖVET ÉS METABOLIKUS SZINDRÓMA

Hubert és munkatársai vizsgálataiban 26 éves követés során a BMI növekedésével mind férfiaknál, mind nőknél szignifikánsan nőtt a kardiovaszkuláris halálozás (9). *Dagenais és munkatársai* azt mutatták ki, hogy az abdominális zsírszövet felhalmozódása és a kardiovaszkuláris események között szoros kapcsolat van. A visceralis zsírszövet nagyobb mértékű felhalmozódása mind a kardiovaszkuláris halálozást, mind a miokardiális infarktust, gyakoriságát mind az összhalálozást szignifikánsan fokozta (10). Az Iowa Women's Health tanulmány arra mutatott rá, hogy a BMI és csípő/derék hányados együttesen szorosabb kapcsolatot mutatott a koszorúérbetegség rizikójával, mint a BMI önmagában (11). A hasi zsírszövet mennyiségének megítélésére egyszerű módszer a haskörfogat mérése. A korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy nőknél 80 cm, férfiaknál 94 cm-es haskörfogat tekinthető a normál érték felső határának. Nőknél 80-88 cm közötti haskörfogatnál mérsékelten, 88 cm felett jelentős mértékben nő a kardiovaszkuláris rizikó. Férfiaknál 94-102 cm között mérsékelten, 102 cm felett jelentős mértékben nő a kardiovaszkuláris rizikó (12). Ezek az adatok is azt mutatják, hogy a visceralis zsírszövet mennyiségét jellemző haskörfogat jó markere az obe-

1. ÁBRA: A METABOLIKUS SZINDRÓMA WHO, MDT METABOLIKUS MUNKACSOPORTJA ÉS A NCEP ATP-III. SZERINTI KRITÉRIUMRENDSZERE

RIZIKÓFAKTOR	WHO (1999) (1. ÉS/VAGY 2. + TOVÁBBI 2)	MDT-MM (2002) (1. ÉS/VAGY 2. + TOVÁBBI 2)	ATP III (2001) (BÁRMELY 3 KRITÉRIUM)
GLÜKÓZ-INTOLERANCIA	IFG, IGT, T2DM	IFG, IGT, T2DM	ÉHOMI (GLÜKÓZ) 6,1 MM
INZULINREZISZTENCIA	HI EUGLYCAEMIÁS CLAMP	HOMA >4,4	-
HIPERTÓNIA	RR 140/90 Hgmm V. GYÓGYSZER	RR 140/90 Hgmm V. GYÓGYSZER	RR 130/85 Hgmm V. GYÓGYSZER
TRIGLICERID _{PLAZMA}	1,7 MM	1,7 MM	1,7 MM
HDL _{PLAZMA}	FÉRFI <0,9 MM NŐ <1,0 MM	FÉRFI/NŐ <1,0 MM	FÉRFI <1,0 MM NŐ <1,3 MM
KOLESZTERIN _{PLAZMA}	-	TOTÁL CH >5,2 MM ÉS/VAGY LDL-CH >3,4 MM	-
OBSZITAS	DERÉK/CSÍPŐ ARÁNY FÉRFI >0,9; NŐ >0,85 ÉS/VAGY BMI >30 KG/M ²	HASKÖRFOGAT FÉRFI > 90 CM NŐ >80 CM ÉS/VAGY BMI >27 KG/M ²	HASKÖRFOGAT FÉRFI >102 CM NŐ >88 CM
MICROALBUMINURIA	ALBUMINÜRÍTÉS 20-200 µG/MIN	-	-

sitashoz társuló metabolikus eltéréseknek és a kardiovaszkuláris rizikónak, ezért 2004-ben az International Diabetes Federation a metabolikus szindróma új kritériumrendszerét dolgozta ki, mely szerint metabolikus szindrómáról beszélünk abban az esetben, ha az illető egyénnek abdominális elhízása van (haskörfogat férfinnál >94 cm, nőnnél >80 cm), és ehhez társul még két rizikófaktor az alábbiak közül (triglicerid >1,7 mmol/l, HDL férfiaknál <1 mmol/l, nőknél <1,28 mmol/l, vérnyomás >130/85 Hgmm, glükóz ≥5,6 mmol/l) (13).

AZ ABDOMINÁLIS ZSÍRSEJTEK ÉS INZULINREZISZTENCIA

Az abdominális zsírszövetfelszaporodás kiemelésének hátterében az áll, hogy a zsírszövet nemcsak energiatároló szövet, hanem számos citokint, vazoaktív anyagot és hormont termel, melyek a szervezet anyagcseréjét jelentős mértékben befolyásolják. A szabad zsírsav, leptin, rezisztin, TNF-alfa felszaporodás fokozza az inzulinrezisztenciát. Ennek eredményeként az inzulin receptorhoz való kötődését követően károsodik a receptor

β-láncának autofoszforilációja és az ezt követő posztreceptor szignál folyamatok. Ennek eredményeként a glükóz transzporter (GLUT-4) megvalósuló cukorfelvétel károsodik. Az izom, zsírszövet és a máj inzulinrezisztenciája hiperglikémiát vált ki. A hiperglikémia fokozza a pankreasz β-sejtjeinek inzulinszekrécióját, amely hiperinzulinémiához vezet.

AZ INZULINREZISZTENCIA HATÁSA A LIPIDEKRE

A zsírszövet fokozott hormonszenzitív lipáz aktivitása elősegíti a szabad zsírsavak (FFA) felszabadulását. A hiperglikémia, hiperinzulinémia és a megnövekedett FFA-szint fokozza a máj endogén lipidszintézisét. *Bartlett és munkatársai* vizsgálatában az inzulin akut hatásának eredményeként a VLDL-szekréció csökkent (14). *Lewis és munkatársai* izolált, perfundált májban azt tapasztalták, hogy az inzulin adását követően az akut inzulinhatás növelte a VLDL-termelést (15). Fenti ellentmondás elemzése arra hívta fel a figyelmet, hogy ha az inzulint megfelelő FFA-forrás mellett alkalmazzuk, akkor fokozódik a VLDL-termelés. Amennyiben nincs elég FFA, az inzulin

akutan a VLDL-termelés csökkenéséhez vezet. A visceralis zsírszövet könnyen mobilizálja a szabad zsírsavat. Ennek eredményeként mivel a hepatikus zsírsavfelvételi ráta nem szabályozott, a hyperinzulinaemia fokozza a májsejtekbe történő FFA felvételt, és ezáltal a VLDL termelődését (16, 17). A VLDL-szekréció szempontjából meghatározó a májsejtek durva endoplazmatikus retikulumban történő apoB100 termelése, és ennek trigliceridhez való kapcsolódása.

A mikroszomális transzfer protein (MTP) elősegíti ezt a kapcsolódást. Egészséges egyénnél az inzulin gátolja az MTP expresszióját, ezáltal az apoB100-hoz nem tud kapcsolódni triglicerid, így az degradálódik és csökken a VLDL termelés (18). 2-es típusú diabéteszben és visceralis obesitasban az MTP expresszió nő, amely a VLDL szekréció fokozódását segíti elő (19, 20). A trigliceridben gazdag endogén lipoprotein (VLDL) fokozott termelődésén kívül megfigyelhető a trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontásáért felelős lipoproteinlipáz aktivitás csökkenése is (21). Ez is hozzájárul metabolikus szindrómában a megfigyelhető triglicerid felhalmozódásához.

A HDL kialakulásában jelentős szerepe van a trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontásának. A lipoprotein-lipáz csökkent aktivitása miatt ez nem megfelelő, ezért a lebontás során képződő foszfolipidek a koleszterin és az apolipoproteinek szintje csökken, amelyek a HDL prekursorai. Mivel a HDL felépítéséhez szükséges elemek mennyisége csökken, csökken a HDL-szint is. Ezenkívül a HDL-csökkenéséhez az is hozzájárul, hogy a HDL-hez kötött koleszterin-észter transzfer protein (CETP) a HDL-ről koleszterin-észtert szállít a trigliceridben gazdag partikulumokra, míg a trigliceridben gazdag partikulumokról trigliceridet a HDL-re, így a HDL trigliceridben gazdagabbá és koleszterin észterben szegényebbé válik. Ez a HDL kisebb és sűrűbb, könnyebben metabolizálódik a hepatikus lipázon, illetve a vese kubilin és megalin receptorán keresztül. Ez is a HDL-szintjének csökkenését segíti elő. Számos szerző az LDL-denzitásának változására hívta fel a figyelmet, mely a triglicerid emelkedett szintjével magyarázható. Stampfer és

munkatársai arra hívták fel a figyelmet, hogy 2,3 mmol/l feletti triglicerid értéknél 90%-ban kicsi, denz LDL fordul elő, míg 0,9 mmol/l-nél kisebb értéknél főleg nagy LDL-partikulum észlelhető (22, 23). A kicsi, denz LDL könnyebben oxidálódik, könnyebben penetrálja az endothelt és jut be a szubendotheliális térbe, ami az ateroszklerózis színtere, és ezáltal elősegíti az érlemezés kialakulását. A visceralis obesitasban és metabolikus szindrómában gyakran észlelhető a postprandialis hyperlipidaemia. Ez azt jelenti, hogy 8 órával az étkezés után nem tér vissza a kiindulási értékre a triglicerid szint (24). Ennek háttérében az áll, hogy a visceralis obesitas elősegíti a fokozott FFA képződést, az intramuszkuláris zsír felhalmozódás csökkenti az FFA oxidációt. Ennek eredményeként tartósan magas marad a FFA-szint, ami súlyosbítja az inzulinrezisztenciát és a trigliceridben gazdag VLDL képződés fokozódását. Az endogénen nagy mennyiségben képződő trigliceridben gazdag partikulum kimeríti az amúgy is csökkent aktivitású lipoproteinlipáz kapacitását, ezért az exogénen felvett trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontása késik (25). Összefoglalva elmondhatjuk, hogy metabolikus szindrómában hypertrigliceridaemia, a kicsi denz LDL-aránynak növekedése, alacsony HDL-szint és postprandialis hypertrigliceridaemia észlelhető.

AZ INZULIN-REZISZTENCIA HATÁSA A VÉRYOMÁSRA

A metabolikus szindrómában kialakuló inzulinrezisztencia megváltoztatja a vese működését. A vese nátrium reabszorpciója fokozódik, növekszik a test teljes nátrium tartalma, amelynek eredményeként növekszik a vér volumen is. Ezenkívül a sejtmembránban a nátrium transzport mechanizmusok aktiválódnak, növekszik az intracelluláris nátrium- és kalcium-koncentráció. Ez fokozza a simaizomsejtek kontraktilitását, ezenkívül megfigyelhető az angiotenzin II (All) és noradrenalin (NA) fokozott termelődése. A nátriumban és kalciumban gazdag sejtek, All és NA iránti érzékenysége fokozódik, amely még tovább növeli a perifériás rezisztenciát és a vérnyomást (26).

Metabolikus szindrómában a hipertónia és a diszlipidémia együtt van jelen. Ezek együttes hatásának eredményeként felgyorsul az intima károsodás, a lipoproteinek szubendotheliális térbe történő bejutása és az ateroszklerózis. Az obesitas fokozza a NADPH oxidáz aktivitását és gátolja az antioxidatív enzimeket. Ennek eredményeként a reaktív oxigénradikálok termelése nő, amely oxidatív stresszt kiváltva a zsírszövettől távoli hatást fejt ki, ezzel elősegítve az inzulinrezisztenciát, a diabéteszt és az ateroszklerózist kialakulását (27).

A METABOLIKUS SZINDRÓMA KEZELÉSE HAJLAMOSÍTÓ TÉNYEZŐK, CÉLÉRTÉKEK

Az előbb említett mechanizmusok azt mutatták, hogy a metabolikus szindróma kialakulásában az obesitasnak, az inzulinrezisztenciának jelentős szerepe van. Abban az esetben, ha meg akarjuk előzni ezeket az elváltozásokat, tisztában kell lenni a metabolikus szindrómára hajlamossító tényezőkkel (2. ábra). Ezen tényezők közé tartozik a hipertónia, elhízás, elsőfokú rokonok között 2-es típusú diabétesz, vagy korai kardiovaszkuláris betegség előfordulása. A kórelőzményben glükózintolerancia, kardiovaszkuláris esemény vagy betegség, 4000 g-nál nagyobb gyermeket szült vagy gesztációs diabéteszes anyák, érett, kiviselt terhesség esetén 2500 g-nál kisebb súlyú születettek. Amennyiben a fentiek közül valamelyik jelen van, különösen oda kell figyelni és keresni kell a metabolikus szindróma egyéb elemeit is. Amennyiben a WHO, ATP III vagy IDF kritériumai alapján diagnosztizáltuk a metabolikus szindrómát, el kell kezdeni a kezelést. A kezelés előtt tisztában kell lennünk azokkal a terápiás célokkal, melyeket az egyes paraméterek esetén el kell érünk, így törekedni kell a 25 kg/m²-nél alacsonyabb BMI elérésére, férfiaknál 94 cm-nél, nőknél 80 cm-nél alacsonyabb háskörfogatra, arra, hogy az éhomi vércukor 6 mmol/l alatt legyen, a HbA_{1c} 6,5%-nál, az LDL-koleszterinszint 2,6 mmol/l-nél, a triglicerid-szint 1,7 mmol/l-nél kisebb legyen, a vérnyomás értéke 130/80 Hgmm alatt legyen (28, 29).

2. ÁBRA: A METABOLIKUS SZINDRÓMA SZŰRŐVIZSGÁLATA

HIPERTÓNIA: KÖRELŐZMÉNYBEN, DOKUMENTÁLT, KEZELT VAGY ÚJONNAN FELISMERT, FELKARON, ÜLVE, ESETI MÉRÉSSSEL, ISMÉTELVE $\geq 140/90$ HGMM

ELHÍZÁS

FELNŐTTEK ESETÉN: BMI >27 KG/M² ÉS/VAGY

HASKÖRFOGAT NŐKNÉL >80 CM, FÉRFIAKNÁL >94 CM

SERDÜLŐK ESETÉN: AZ ÉRTÉK MEGHALADJA AZ ÉLETKORRA JELLEMZŐ 90 PERCENTILIS ÉRTÉKET

ELSŐFOKÚ ROKON T2DM-BAN SZENVED

ELSŐFOKÚ ROKONOK KÖZÖTT KORAI (FÉRFIAKNÁL 55 ÉV, NŐKNÉL 60 ÉV ALATT BEKÖVETKEZETT) KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉS, VAGY HALÁLOZÁS SZEREPEL

ANYÁK, AKIK TERHESSÉGÜK ALATT CUKORBETEGEK VOLTAK (GESZTÁCIÓS DIABÉTESZ)

ÉRETT, KIVISELT TERHESSÉG ESETÉN ALACSONY SZÜLETÉSI SÚLYÚ (<2500 G) EGYÉNEK

AZ ELŐZMÉNYI ADATOK KÖZÖTT SZÉNHIDRÁT- ÉS LIPIDANYAGCSERE-ZAVARRA UTALÓ ADATOK SZEREPELNEK

EGYÉNI ANAMNÉZISBEN KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉS SZEREPEL

ÉLETMÓD-VÁLTOZTATÁS

A metabolikus szindróma kialakulásában a mozgásszegény életmód és a kalóriadús táplálkozás játszik jelentős szerepet, ezért a terápia első lépése az életmódbeli változtatás, amely magában foglalja a megfelelő fizikai aktivitást, egészséges táplálkozást, testtömegcsökkentést, a dohányzás és alkoholfogyasztás mellőzését. A diéta során (3. ábra) arra kell törekedni, hogy a kiszámított napi energiaszükségletnél 500-700 kcal-val kevesebb energiát vigyünk be. A napi energiabevitel 50-60%-a szénhidrát legyen, amely főleg komplex szénhidrátokat tartalmazzon. A napi energiabevitel 15%-a fehérje és 25-50%-a zsírbetitel legyen. A telített zsírok aránya 7% alatt legyen, a többszörösen telítetlen zsírok aránya maximum 10%, míg az

egyszeresen telítetlen zsírok aránya legfeljebb 20% legyen. A napi NaCl bevitel 5 g-nál ne legyen több és naponta 25-30 g legyen a rostbevitel, ami elősegíti a teltségérzést és a gyomorürülést. A diéta hatékonyságát nagyban fokozza a diétával együttesen végzett fizikai aktivitás. Heti 4-5-ször végzett minimum 30-45 perces, 120/min pulzusszámot elérő intenzitású fizikai aktivitás kedvező hatású. Természetesen ezeket megelőzően szükséges a beteg kardiológiai státuszának és terhelhetőségének kivizsgálása.

Tartós, lassú ciklikus mozgás, séta, kocogás ajánlott az izomerő fejlesztésére. Ennek eredményeként javul az inzulinérzékenység, csökken a vércukorszint és HbA_{1c}, valamint a szisztolés és diasztolés vérnyomás, nő a HDL-szint, javul az életminőség. Az életmódbeli

változtatás hatékonyságára hívja fel a figyelmet a Finnish Diabetes Prevention tanulmány, melyben 522 középkorú, túlsúlyos, csökkent glükóztoleranciájú beteget életmódbeli tanácsban részesítettek. 1 év múlva 4 kg-os testsúlycsökkenés jött létre míg a diabetes kockázata 58%-kal csökkent a 4 éves követés során a kontrollcsoporthoz képest. A diéta és fizikai aktivitás hatékony volt ebben a tanulmányban (30). A Diabetes Prevention tanulmányban emelkedett éhomi vagy postprandialis vércukorszintű, nem diabeteses elhízott betegeket kezeltek heti 150 perc fizikai aktivitás és diétás kezeléssel. Ennek eredményeként 7%-os testsúlycsökkenés jött létre és a 2,8 éves követés során 58%-kal (szignifikánsan) csökkent az új 2-es típusú diabetes kialakulásának kockázata (31). „A” típusú evidencia bizonyítja a testsúlykontroll, a sófogyasztás csökkentésének és a fizikai aktivitás fokozásának jelentőségét a metabolikus szindróma kezelésében.

A METABOLIKUS SZINDRÓMA GYÓGYSZERES KEZELÉSE

Amennyiben az előbb említett életmódbeli változtatás nem vezet eredményre, gyógyszeres kezelést alkalmazunk. Az elhízás gyógyszeres kezelésére a központi támadáspontú, a noradrenalin és szerotonin újrafelvételét gátló sibutramin kezelés, valamint a tápcsatornában lipázt gátló orlistat, vagy az endocannabinoid-1 receptor gátló rimonabant adása javasolt. A rimonabant centrális hatása eredményeként csökkenti a táplálékfelvételt, perifériásan a visceralis zsír-szövet adiponektin termelésének fokozásával gátolja az obesitas során kialakult kedvezőtlen metabolikus hatásokat. A testsúlykontroll mellett törekedni kell a metabolikus szindrómában észlelhető egyéb elváltozások kezelésére is. Az egyes komponenseket agresszíven kell kezelni, amely visszahat a többi komponensre is. Az inzulinrezisztencia csökkentésére előnyben részesítendő a nem inzulin-szekretógóg szerek, a biguanidok, alfa-glükózidáz-gátlók és a thiazolidindionok, az exenatid, liraglutid valamint a dipeptidil-peptidáz-4 gátlók, amelyek növelik a GLP-1 (glükagon-like-peptid-1)

3. ÁBRA: TÁPLÁLKOZÁSBELI ALAPELVETEK METABOLIKUS SZINDRÓMÁBAN

NAPI SZÜKSÉGLETNÉL 500-700 KCAL-VAL KEVESEBB ENERGIA-BEVÉTEL.

SZÉNHIDRÁT-BEVITEL: AZ ENERGIA 50-60%-A (FŐLEG KOMPLEX SZÉNHIDRÁTOK: ZÖLDSÉGEK, FŐZELÉKEK, GYÜMÖLCSÖK, ALACSONY GLIKÉMIÁS INDEXŰ GABONAFÉLÉK)

FEHÉRJE: AZ ENERGIA 15%-A

ROSTBEVITEL: NAPI 25-30 G (TELTSÉGÉRZÉS, GYOMORÜRÜLÉS LASSÍTÁSA: ZÖLDSÉGEK, GYÜMÖLCSÖK, KORPA, METILCELLULÓZ, GUAR GUM)

KOLESZTERIN <200 MG/NAP

ÖSSZES ZSÍRBEVITEL: AZ ENERGIA 25-30%-A

TELÍTETT ZSÍRSAV CSÖKKENTÉSE: $<7\%$

PUFA: MAX. 10%

MUFA BEVITEL NÖVELÉSE: MAX. 20%-IG

KONYHASÓ-FOGYASZTÁS KORLÁTOZÁSA (MAX. NAPI 5 G)

ALKOHOLBEVITEL CSÖKKENTÉSE (KERÜLÉS)

szintjét. Amennyiben ezek alkalmazása során nem érünk el megfelelő eredményt és romlik a vércukorszint, az inzulin-szekretagóg szerek alkalmazása is szükségessé válhat. Ezek közül elsőként választandók a glinidek, a prandiális glükózregulátorok (repaglinid, nateglinid). Amennyiben ezek sem vezetnek eredményre a szulfanilureák (gliclazid, glimepirid, gliquidon, glibenclamid). A szimpatikus aktivitás csökkentésére moxonidin, rilmenidin, doxazosin, β -blokkoló adása jön szóba.

LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS

A dyslipidaemia kezelésében elsődleges az LDL-szint csökkentése, másodlagos a HDL-szintjének hosszútávú emelése, harmadlagos a triglicerid csökkentése. A magas rizikójú betegcsoportban a 2,6 mmol/l alatti LDL-koleszterin célérték elérésére kell törekedni, míg a nagyon magas rizikójú csoportban az 1,8 mmol/l-es LDL-szintet kell elérni. A legerélyesebb koleszterincsökkentők a statinok, amelyek az intracelluláris koleszterinszintézis kulcsenzimének, a hidroxil-metilglutaril-coenzim. A reduktáz gátlásával érik el hatásukat. 30-60% közötti LDL-szint csökkenést képesek kifejteni. Ezen kívül a pleiotróp hatásukon keresztül az endothelfunkció normalizálásával, a gyulladás gátlásával, a plakk stabilizálásával, a thrombogén válasz csökkentésével, a thrombusképződés és lerakódás gátlásával képesek lassítani metabolikus szindrómában is az ateroszklerózis kialakulását és progresszióját (32).

A metabolikus szindróma egyik jellegzetes tünete a hypertrigliceridaemia és az alacsony HDL-szint. A fitinsav-származékok erőlyes trigliceridcsökkentő és HDL-szint emelő hatással rendelkeznek. Ezt a hatást a PPAR- α receptoron keresztül, a lipoproteinlipáz aktivitás fokozásával, a HDL fő apolipoproteinjének, az apoAII és apoAIII szintjének növelésével, valamint a lipoproteinlipáz gátló apoCIII szintjének

csökkentésével érik el. Ezenkívül a szabadzsírsav-szintet csökkentik azáltal, hogy fokozzák a zsírsavat szállító fehérje mennyiségét és az acil-CoA-szintáz enzim aktivitását. Az FFA-csökkentés, valamint a leptin és a TNF- α szintjének csökkentése az inzulinrezisztencia csökkenéséhez vezet, ezáltal visszahatnak az alapfolyamatra és javítják a metabolikus állapotot. Így növekszik a szívizom kontraktilitása, a szabad zsírsavak transzportja és oxidációja, emelkedik a HDL-szint, javul az állóképesség, fokozódik a termogenezis, csökken a májból történő glükózkibáramlás és fokozódik a pentóz-foszfát shunt valamint gyulladás-gátló hatást fejt ki.

A HIPERTÓNIA KEZELÉSE

A hipertónia kezelésére gyakran kombinációs kezelés szükséges. Előnyben kell részesíteni a napi egyszeri adagolással alkalmazható szereket és figyelemmel kell lenni az antihipertenzív szerek metabolikus hatásaira is. Az ACE-gátlók hatékony célszerv-védő hatást fejtenek ki, valamint számos tanulmány a vesevédő hatásukra is felhívta a figyelmet (33). Az angiotenzin-receptor-blokkolók a mikroalbuminuria és manifest nefropátia esetén vesevédelmet fejtenek ki és csökkentik az új diabetes megjelenését (33). 12 randomizált vizsgálat metaanalízise azt bizonyította, hogy az ACE-gátlók 27%-kal, míg az ARB-k 23%-kal csökkentik az újonnan kialakuló diabetes kockázatát (34). A fenti szerek kedvező antidiabetikus hatásukat a vázizomzat és a pankreász vérátáramlásának fokozásával, kálium retencióval, az adiponektin és NO-szint fokozásával fejtik ki.

Az alfa-blokkolók csökkentik a metabolikus szindrómában fokozott szimpatikus tónust. Ennek eredményeként kedvező metabolikus hatást fejtenek ki, csökkentik az összkoleszterin- és trigliceridszintet, növelik a HDL-koleszterin-szintet, csökkentik a hyperkoagulabilitást.

Más antihipertenzív szerekkel jól kombinálhatók. Az imidazolinreceptor-1 agonisták a szimpatikus tónus gátlásával az inzulinrezisztenciát mérséklék, javítják a glükóztoleranciát, csökkentik a mikrovaskuláris anginát és nincs kedvezőtlen metabolikus hatásuk (35, 36).

A tiazid diuretikumok kis adagban nem fejtenek ki érdemleges metabolikus hatást, előnyösek a rezisztens metabolikus hipertónia kombinációs kezelésére, mivel jelentősen fokozzák a legtöbb vérnyomáscsökkentő hatását. A káliumszint csökkentésén keresztül gátolják a pankreász inzulin-szekrécióját, csökkentik az inzulinérzékenységet, rontják a glükóztoleranciát és dyslipidaemiát váltanak ki nagy és közepes dózisban. Az indapamid tekintetben előnyben részesíthető, mivel nem vált ki kedvezőtlen metabolikus hatást.

A béta-receptor blokkolók ISZB-vel és kardiális elégtelenséggel járó metabolikus szindrómában indikáltak. A vázizom ereiben kialakuló vazokonstrikció és a testsúlynövekedés miatt, valamint a béta-sejtekre gyakorolt közvetlen hatásként csökkentik az inzulin-szekréciót, dyslipidaemiát, inzulinrezisztenciát, új diabetes kialakulását segítik elő, ezért elsősorban a többszörös támadáspontú vazodilatátor béta-blokkoló (carvedilol, vagy nebivolol) adása ajánlatos. A carvedilol az alfa-1 gátló és antioxidáns hatása révén, a nebivolol az endotheliális NO-függő vazodilatáció és antioxidáns hatása révén javítja a metabolikus állapotot. A metabolikus szindróma kezelése során az egyes komponenseket egyedileg kell kezelni. Amennyiben az egyes rizikófaktorok a nem gyógyszeres kezelés ellenére a célérték felett vannak, a gyógyszeres kezelés megkezdése indokolt. A korábban említett célértékek elérésével jelentős mértékben javíthatjuk a metabolikus szindrómában szenvedő betegek kardiovaszkuláris állapotát, csökkenthetjük kardiovaszkuláris szövdményeiket.

IRODALOM

1. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–359.
2. Bíró Gy. Az Első Magyarországi Reprezentatív Táplálkozási Vizsgálat (1985–1988) eredményei. OTH NEVI OÉTI Budapest 1992.
3. Halmy L. Az elhízás definíciója, hazai epidemiológiája. Konszenzus konferencia az elhízásról. Panoráma Kiadó Budapest 1998.
4. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37 (12): 1595–1607.
5. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15 (7): 539–553.
6. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285 (19): 2486–2497.
7. Császár A, Balogh S, Kékes E. A metabolikus szindróma hazai prevalenciája az új IDF-kritériumok alapján. *Orvostovábbképző Szemle Különszám* 2005; 67–72.
8. Hidvégi T, Hetyési K, Bíró L, Jermendy Gy. Metabolikus szindróma szűrésének tapasztalatai Győr városában és vonzáskörzetében. *Diabetologia Hungarica* 2001; 9: 222–232.
9. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67 (5): 968–977.
10. Dagenais GR, Yi Q, Mann JF, Bosch J, et al. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 149 (1): 54–60.
11. Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2000; 160 (14): 2117–2128.
12. Han TS, van Leer EM, Seidell JC, et al. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ* 1995; 311 (7017): 1401–1405.
13. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, et al. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the international diabetes federation consensus workshop. *Diabetes Care* 2004; 27 (7): 1798–1811.
14. Bartlett SM, Gibbons GF. Short- and longer-term regulation of very-low-density lipoprotein secretion by insulin, dexamethasone and lipogenic substrates in cultured hepatocytes. A biphasic effect of insulin. *Biochem J* 1988; 249 (1): 37–43.
15. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, et al. Effects of acute hyperinsulinemia on VLDL triglyceride and VLDL apoB production in normal weight and obese individuals. *Diabetes* 1993; 42 (6): 833–842.
16. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994; 74 (4): 761–811.
17. Rebuffe-Scrive M, Anderson B, Olbe L, et al. Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots in severely obese men and women. *Metabolism* 1990; 39 (10): 1021–1025.
18. Lin MC, Gordon D, Wetterau JR. Microsomal triglyceride transfer protein (MTP) regulation in HepG2 cells: insulin negatively regulates MTP gene expression. *J Lipid Res* 1995; 36 (5): 1073–1081.
19. Kuriyama H, Yamashita S, Shimomura I, et al. Enhanced expression of hepatic acyl-coenzyme A synthetase and microsomal triglyceride transfer protein messenger RNAs in the obese and hypertriglyceridemic rat with visceral fat accumulation. *Hepatology* 1998; 27 (2): 557–562.
20. Bartels ED, Lauritsen M, Nielsen LB. Hepatic expression of microsomal triglyceride transfer protein and in vivo secretion of triglyceride-rich lipoproteins are increased in obese diabetic mice. *Diabetes* 2002; 51 (4): 1233–1239.
21. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46 (6): 733–749.
22. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996; 276 (11): 882–888.
23. Taskinen MR, Lahdenperä S, Syväne M. New insights into lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996; 28 (4): 335–340.
24. Couillard C, Bergeron N, Prud'homme D, et al. Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men. *Diabetes* 1998; 47 (6): 953–960.
25. Brunzell JD, Hazzard WR, Porte D, et al. Evidence for a common, saturable, triglyceride removal mechanism for chylomicrons and very low density lipoproteins in man. *J Clin Invest* 1973; 52 (7): 1578–1585.
26. Weidmann P, Ferrari P. Central role of sodium in hypertension in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1991; 14 (3): 220–232.
27. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114 (12): 1752–1761.
28. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med* 1999; 16(9): 716–730.
29. Bloomgarden T. Fat metabolism and diabetes: 2003 American Diabetes Association Postgraduate Course. *Diabetes Care* 2003; 26: 2198–2203.
30. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344 (18): 1343–1350.
31. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346 (6): 393–403.
32. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279 (20): 1643–1650.
33. Cravedi P, Ruggerenti P, Remuzzi G. Intensified inhibition of renin-angiotensin system: a way to improve renal protection? *Curr Hypertens Rep* 2007; 9 (5): 430–436.
34. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH, Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (5): 821–826.
35. De Luca N, Izzo R, Fontana D, et al. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. *J Hypertens* 2000; 18 (10): 1515–1522.
36. Bauduceau B, Mayaudon H, Dupuy O. Rilmenidine in the hypertensive type-2 diabetic: a controlled pilot study versus captopril. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7 (1): 57–61.